

ÁREA: NEUROCIENCIAS

Grupo de Neurología

Responsable: José M. Serratosa Fernández

Unidad de Patología Cortical:

Estrella Gómez Tortosa, Pablo Agüero, M^a José Sainz

Línea de trabajo: Investigación clínica

Correlaciones clínico-genéticas en demencias degenerativas familiares

IV REUNIÓN ANUAL DEL ÁREA DE NEUROCIENCIAS DEL IIS-FJD



Cohorte demencias familiares y casos preseniles esporádicos: desde año 2000

Objetivo: diagnóstico clínico / causa de la enfermedad

Valoración neuropsicológica
Neuroimagen: CT / RMN /
Muestras DNA
Muestras plasma
Muestras LCR
Necropsias cerebrales puntuales



Análisis genéticos:

Puntuales
NGS panel demencia
Exoma completo

Análisis progranulina en plasma

Biomarcadores EA en LCR

PET amiloide

Neuropatología

Financiación:

SAF 2010-18277

FIS 14-00099

FIS 20-00469

Fundación Tatiana Pérez de Guzmán

UAM Universidad Autónoma
de Madrid

Hospital Universitario
Fundación Jiménez Díaz
Grupo Quirónsalud

iis
FJD
INSTITUTO DE
INVESTIGACIÓN
SANITARIA
FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ

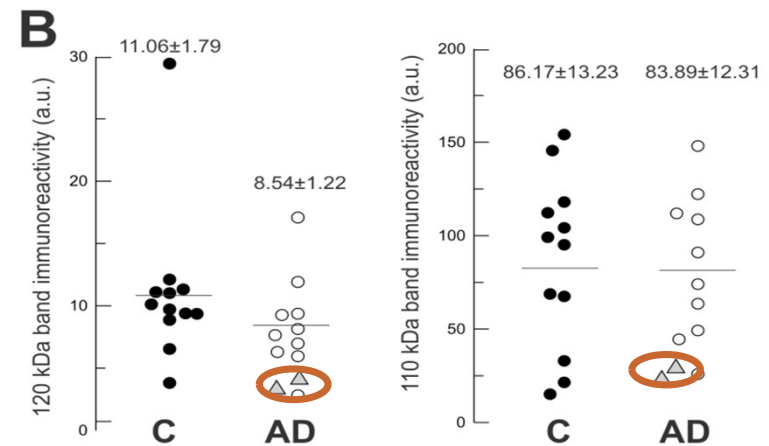
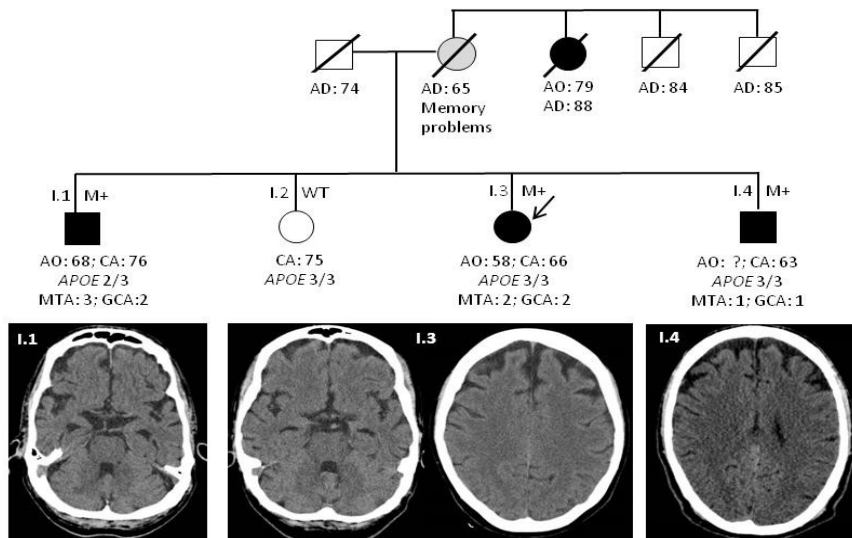
Ejemplos de publicaciones en DFT y EA

- Descripción de fenotipos clínicos asociados a expansión de hexanucleótido en el **gen C9ORF72**. *Neurology*, 2013; *Alzheimer & Dementia*, 2014; *J Alzh Disease*, 2016
- Biomarcadores y patología en DFT asociada a mutaciones en el **gen PGRN**:
European J Neurology, 2013; *J Alzh Dis Parkinsonism*, 2019; *Neurobiol Aging*, 2019
- Esclerosis lateral primaria y/o demencia familiar asociada a mutación Arg573Gly en el **gen TBK1**: *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017
- Evolución de síntomas conductuales según el tipo de afasia: *Dementia Geriatrics Cogn Disorders*, 2015
- Análisis intra-familiar de la variabilidad edad de inicio: 162 familias (*Arch Neurol*, 2007)
- Correlaciones clínico-genéticas en EA por mutaciones en **PSEN1**: 9 familias (*J Alz Disease*, 2010)
- Variantes **SORL1** en Alzheimer familiar (*J Alz Disease*, 2018)

ESTUDIOS EN DEMENCIA TIPO ALZHEIMER

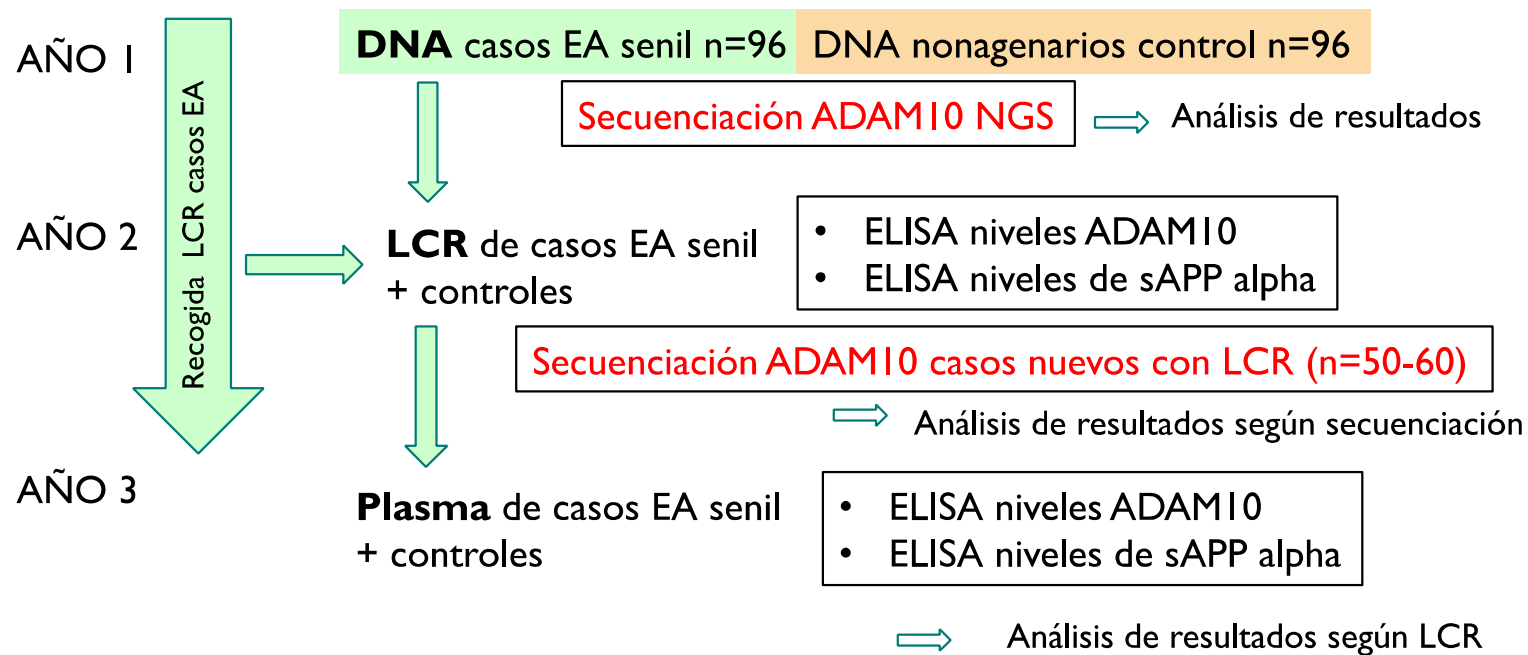
Haploinsuficiencia de α -secretasa en EA familiar asociada a mutación stop Tyr167* en el gen **ADAM10** (*Alzh Research&Therapy, 2020*)

- Primer modelo clínico de alteración genética de la vía no-amiloidogénica
- Puede representar un modelo genético de la EA senil esporádica.



1. PROYECTO FIS 20/00469: EFECTO DE VARIANTES GENÉTICAS DE ADAM10 SOBRE LA ACTIVIDAD DE α -SECRETASA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER SENIL

Hipótesis: algunas variantes en el gen *ADAM10* (codifica la α -secretasa cerebral que interviene en la vía no-amiloidogénica) ocasionen un deterioro más significativo o precoz de la actividad de α -secretasa y se asocien a EA senil



EFFECTO DE VARIANTES GENÉTICAS DE ADAM10 SOBRE LA ACTIVIDAD DE α -SECRETASA EN PACIENTES CON ENF ALZHEIMER

Secuenciación de ADAM10

1. Variantes comunes (13 SNP) tienen una distribución similar en EA y nonagenarios
2. Variantes raras en nonagenarios

n casos	SNP	MAF población
2	rs139857169	0.005
1	rs61751103 (Q170H)	0.0011
6	rs74016945 3' UTR	0.0097
2	rs192779774	0.00099
1	rs201948093	0.00079
2	rs192779774 *	0.00099
1	rs201948093 *	0.00079

3. Variantes raras en casos EA

n casos	SNP	MAF población
1	cambio intrónico	no descrito
1	cambio 3' *	no descrito
2	rs139857169	0.005
1	rs145284338 *	0.005
1	rs147057242 *	0.0045
2	rs150973637 *	0.0033
3	rs61751103 (Q170H)	0.0011
1	rs74016945 3' UTR	0.0097
1	rs746815406 *	0.005
2	rs182506038 *	0.00079
2	rs375104952 *	0.00019

* En azul las exclusivas de cada grupo

ELISA: Niveles de ADAM10 en LCR

	Primer kit			Segundo kit			Tercer kit		
	EA	Controles	p	EA	Controles	p	EA	Controles	p
n	27	14		27	11		27	11	
ADAM10 ng/ml									
Media	2,11	2,15	ns	6,36	5,83	ns	7,48	6,75	ns
SD	0,29	0,13		0,41	1,15		0,63	0,91	

- No se encontraron diferencias significativas entre EA (n=54) y controles (n=25).
- Sólo 3 casos EA mostraron niveles inferiores a la media -SD.

Correlación genética- ADAM10 en LCR

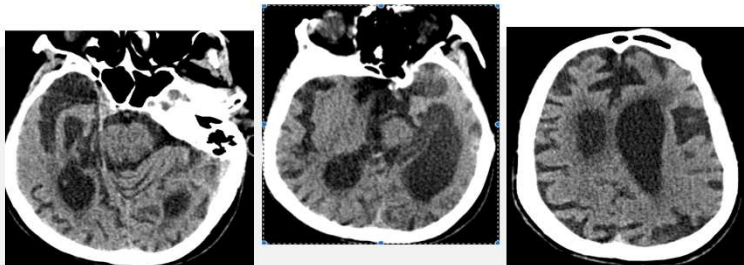
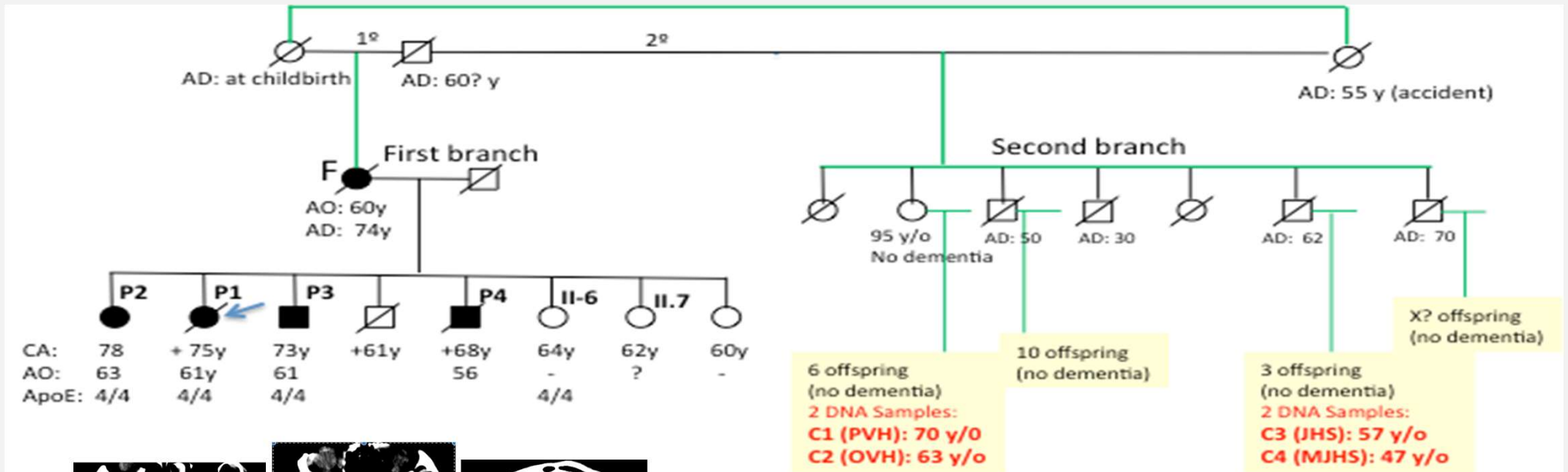
	Caso 1	Caso 2
	2,349	
	6,184	
	6,123	2,085
	6,184	
	6,184	
	5,769	1,851
	6,918	
	6,458	
	6,654	
	6,628	
	1,727	6,099

- Los casos EA con variantes genéticas raras no mostraron unos niveles más bajos de ADAM en LCR.

CONCLUSIONES:

- La homogeneidad de niveles de ADAM10 entre pacientes con EA y controles sugiere que la deficiencia de esta α -secretasa no tiene un papel fisiopatogénico relevante en el desarrollo de la enfermedad.
- Las escasas variantes genéticas raras de ADAM10 no condicionan un descenso de la proteína.

2. Estudio familiar: demencia presenil (56-63 años) autosómica dominante



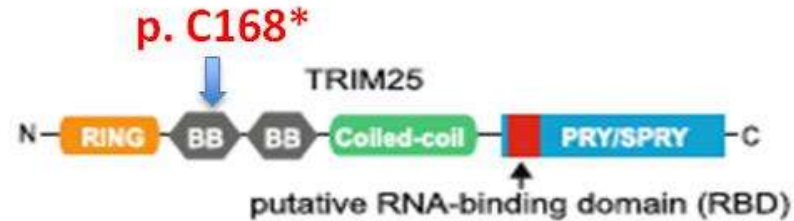
P1: Fenotipo EA con rasgos cuerpos Lewy:
 Alucinaciones. Parkinsonismo secundario
 Panel de genes: negativo

WES por EU EO Consorcio (Amberes)
Candidato: *TRIM25* p.C168*

¿Cuál es la función de la proteína TRIM25? ¿Vínculo con EA?
 ¿Cuál sería el impacto de la variante C168*?

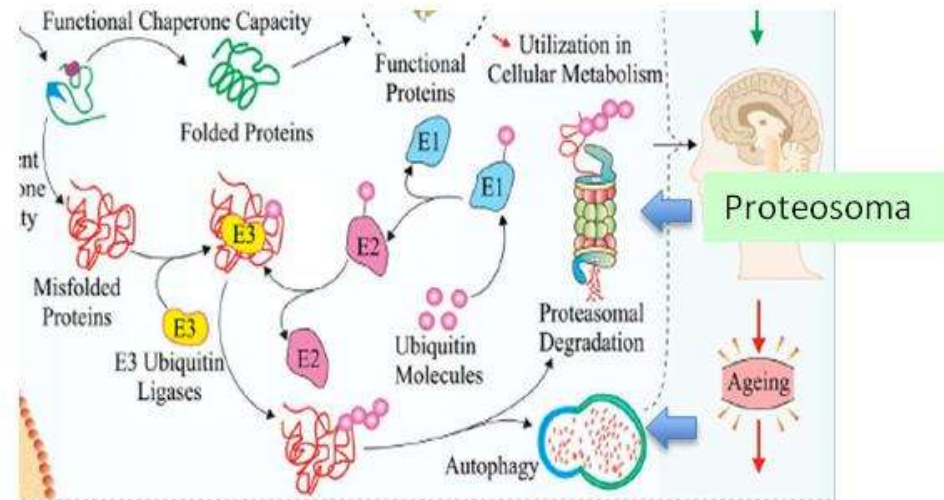
- Tripartite motif containing 25:

E3 ubiquitin ligasa: 630 Aa



- Interviene en desencadenar la respuesta inmune innata frente a virus
- Media la ubiquitinación de sustratos concretos para que sean degradados por el proteosoma o vía de autofagia.

E1 ubiquitin **activadoras**: 2 enz celulares
 E2 ubiquitin **conjugadoras**: 40 enz
 E3 ubiquitin **ligasas**: sustrato específicas (> 600)



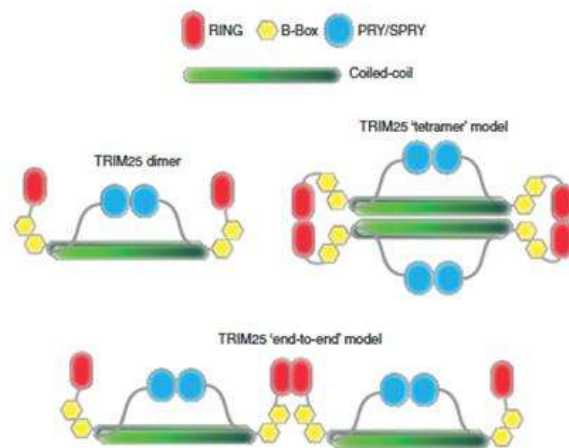
E3 ubiquitin ligasas en neurodegeneración:

- Parkina y malina son E3 ubiquitin ligasa.
- Mutaciones en ubiquitin-binding proteins (SQSTM1, OPTN) son causa de DFT/ELA

Pérdida de función p.C168* TRIM25

- TRIM25 se configura en heterodímeros para ser activa.
- La proteína mutada no es capaz de formar dímeros pero permite que la WT se autoubiquitine y forme dímeros.

Se descarta efecto tóxico-dominante y sugiere pérdida de función/haploinsuficiencia.

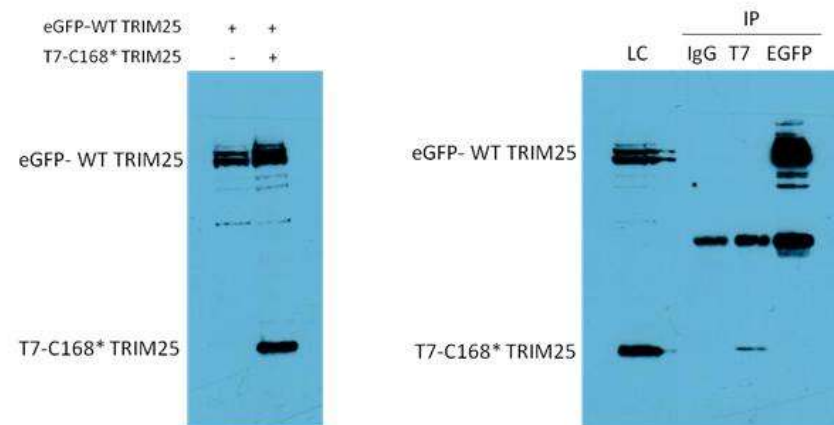


A) Autoubiquitination



C168* overexpression does not negatively affect WT TRIM25 autoubiquitination

B) Co-immunoprecipitation



T7-C168* Trim25 does not co-immunoprecipitate with eGFP- WT TRIM25

Nila Roy-Chodbury, Gracjan Michlewski
Infection Medicine, University of Edinburgh

ÁREA: NEUROCIENCIAS

ÁREAS DE COLABORACIÓN

1. *Oferta: reclutamiento de familias, consejo genético en demencias por mutaciones conocidas, análisis de biomarcadores en plasma y LCR por ELISA o quimioluminiscencia*
2. *Demanda: análisis de datos de exoma/genoma. Técnicas in vitro o modelos funcionales que permitan analizar el impacto de mutaciones de significado incierto, cultivo de fibroblastos.*

REVISOR DE INGLÉS!!